

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/035617 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12P 13/12,
C12N 9/10, 15/09

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010978

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 47 437.0 11. Oktober 2002 (11.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): CONSORTIUM FÜR ELEKTROCHEMIS-
CHE INDUSTRIE GMBH [DE/DE]; Zielstattstrasse 20,
81379 München (DE).

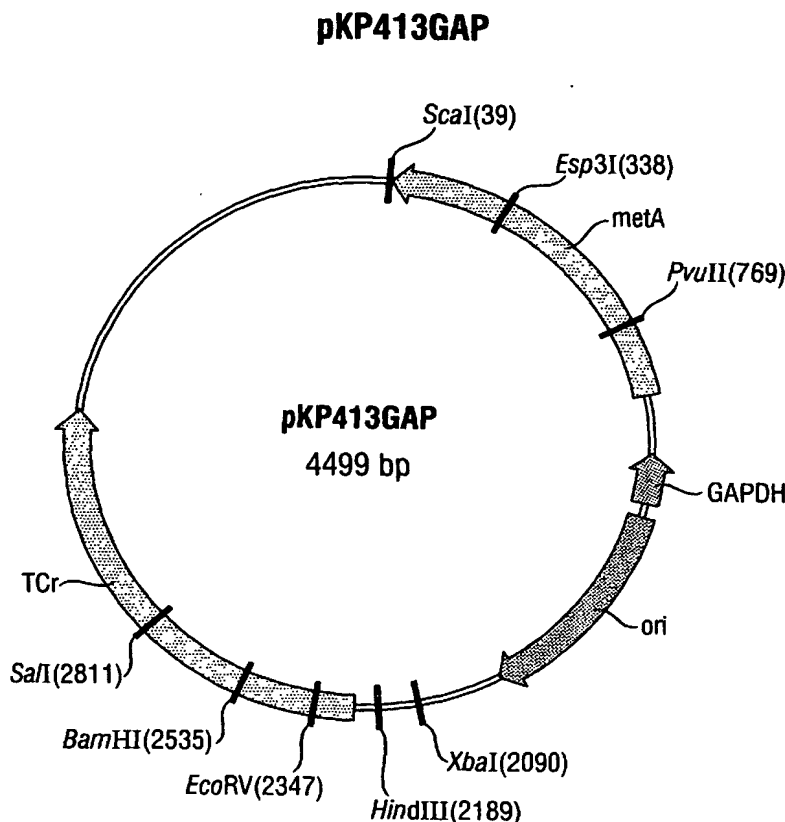
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LEONHARTS-
BERGER, Susanne [DE/DE]; Frundsbergstrasse 12,
80634 München (DE). PFEIFFER, Kerstin [DE/DE];
Heiterwanger Strasse 32, 81373 München (DE). WIN-
TERHALTER, Christoph [DE/DE]; Keltenstrasse 27,
82343 Pöcking (DE). BAUER, Brigitte [DE/DE]; Ziebl-
landstrasse 39, 80798 München (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: FEEDBACK-RESISTANT HOMOSERINE TRANSSUCCINYLASES

(54) Bezeichnung: FEEDBACK-RESISTENTE HOMOSERIN-TRANSSUCCINYLASEN



(57) Abstract: The invention concerns a homoserine transsuccinylase having at least one mutation compared to a wild-type homoserine transsuccinylase and reduced sensitivity towards L-methionine or SAM, compared to the wild-type enzyme. The latter comprises an amino acid sequence including a partial AspGlyXaaXaaXaaThrGlyAlaPro sequence between position 90 and position 115 and a partial TyrGlnXaaThrPro sequence between position 285 and position 310, position 1 of the amino acid sequence corresponding to the initial methionine. The invention is characterized in that the mutation is a substitution of the aspartate in the partial AspGlyXaa-XaaXaaThrGlyAlaPro sequence, or a substitution of the tyrosine in the partial TyrGlnXaaThrPro sequence.

(57) Zusammenfassung: Homoserin-Transsuccinylase, die im Vergleich zu einem Homoserin-Transsuccinylase-Wildtyp-Enzym mindestens eine Mutation aufweist und eine im Vergleich zu dem Wildtyp-Enzym reduzierte Sensitivität gegenüber L-Methionin oder SAM zeigt, wobei das Wildtyp-Enzyms eine Aminosäuresequenz besitzt, die eine Teilsequenz AspGlyXaaXaaXaaThrGlyAlaPro zwischen Position 90 und 115 und eine Teilsequenz TyrGlnXaaThrPro

zwischen Position 285 und

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/035617 A3



(74) **Anwälte:** POTTEN, Holger usw.; Wacker-Chemie GmbH, Zentralbereich PML, Hanns-Seidel-Platz 4, 81737 München (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** CA, CN, JP, RU, US.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:**

17. Juni 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/10978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12P13/12 C12N9/10 C12N15/09

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N C12P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, PASCAL, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200103 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2001-018703 XP002273153 & JP 2000 139471 A (AJINOMOTO KK) 23 May 2000 (2000-05-23) cited in the application abstract	1,3,5, 7-9
A	DUCLOS B ET AL: "NUCLEOTIDE SEQUENCE OF THE MET-A GENE ENCODING HOMOSERINE TRANS SUCCINYLAISE IN ESCHERICHIA-COLI" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 17, no. 7, 1989, page 2856, XP002273152 & ISSN: 0305-1048 the whole document	1-9
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 March 2004

Date of mailing of the international search report

14/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lanzrein, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/10978

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/106800 A1 (MAO WEIYING ET AL) 8 August 2002 (2002-08-08) '0113!, '0196! -----	1-9
A	US 5 698 418 A (KIRSCHNER RICHARD J ET AL) 16 December 1997 (1997-12-16) example 10 -----	1-9
A	MORINAGA Y ET AL: "REGULATORY PROPERTIES OF L METHIONINE BIOSYNTHESIS IN OBLIGATE METHYLOTROPH OM-33 ROLE OF HOMO SERINE O TRANS SUCCINYLAASE" AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 1, 1982, pages 57-64, XP0009027597 & ISSN: 0002-1369 page 57, right-hand column, paragraph 1; table 2 -----	1-9
A	BOURHY P ET AL: "HOMOSERINE O-ACETYLTRANSFERASE, INVOLVED IN THE LEPTOSPIRA MEYERI METHIONINE BIOSYNTHETIC PATHWAY, IS NOT FEEDBACK INHIBITED" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 179, no. 13, July 1997 (1997-07), pages 4396-4398, XP002934097 ISSN: 0021-9193 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/10978

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1-8 (all in part)

homoserine trans-succinylase with an amino acid exchange of the aspartate in the partial sequence AspGlyXaaXaaXaaThrGlyAlaPro (located between positions 90 and 115).

2. Claims: 1-8 (all in part)

homoserine trans-succinylase with an amino acid exchange of the tyrosine in the partial sequence TyrGlnXaaThrPro (located between positions 285 and 310).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No
PCT/EP 03/10978

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2000139471	A	23-05-2000	NONE	
US 2002106800	A1	08-08-2002	AU 9641501 A CA 2423870 A1 EP 1322765 A1 WO 0226993 A1	08-04-2002 04-04-2002 02-07-2003 04-04-2002
US 5698418	A	16-12-1997	US 5622845 A AT 152176 T AU 3058489 A DE 68927997 D1 DE 68927997 T2 DK 181790 A EP 0401254 A1 EP 0737752 A2 JP 2879063 B2 JP 3502758 T WO 8907651 A2	22-04-1997 15-05-1997 06-09-1989 28-05-1997 11-09-1997 30-07-1990 12-12-1990 16-10-1996 05-04-1999 27-06-1991 24-08-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. des Aktenzeichen
PCT/EP 03/10978A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C12P13/12 C12N9/10 C12N15/09

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C12N C12P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, PASCAL, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200103 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2001-018703 XP002273153 & JP 2000 139471 A (AJINOMOTO KK) 23. Mai 2000 (2000-05-23) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1,3,5, 7-9
A	DUCLOS B ET AL: "NUCLEOTIDE SEQUENCE OF THE MET-A GENE ENCODING HOMOSERINE TRANS SUCCINYLAISE IN ESCHERICHIA-COLI" NUCLEIC ACIDS RESEARCH, Bd. 17, Nr. 7, 1989, Seite 2856, XP002273152 & ISSN: 0305-1048 das ganze Dokument	1-9
-/--		



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. März 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/04/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lanzrein, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2002/106800 A1 (MAO WEIYING ET AL) 8. August 2002 (2002-08-08) '0113!, '0196! -----	1-9
A	US 5 698 418 A (KIRSCHNER RICHARD J ET AL) 16. Dezember 1997 (1997-12-16) Beispiel 10 -----	1-9
A	MORINAGA Y ET AL: "REGULATORY PROPERTIES OF L METHIONINE BIOSYNTHESIS IN OBLIGATE METHYLOTROPH OM-33 ROLE OF HOMO SERINE O TRANS SUCCINYLAASE" AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, Bd. 46, Nr. 1, 1982, Seiten 57-64, XP0009027597 & ISSN: 0002-1369 Seite 57, rechte Spalte, Absatz 1; Tabelle 2 -----	1-9
A	BOURHY P ET AL: "HOMOSERINE O-ACETYLTRANSFERASE, INVOLVED IN THE LEPTOSPIRA MEYERI METHIONINE BIOSYNTHETIC PATHWAY, IS NOT FEEDBACK INHIBITED" JOURNAL OF BACTERIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 179, Nr. 13, Juli 1997 (1997-07), Seiten 4396-4398, XP002934097 ISSN: 0021-9193 -----	

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-8 (alle teilweise)

Homoserin-Transsuccinylase mit einem Aminosäureaustausch des Aspartats in der Teilsequenz AspGlyXaaXaaXaaThrGlyAlaPro (befindlich zwischen Position 90 und 115).

2. Ansprüche: 1-8 (alle teilweise)

Homoserin-Transsuccinylase mit einem Aminosäureaustausch des Tyrosins in der Teilsequenz TyrGlnXaaThrPro (befindlich zwischen Position 285 und 310).

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte : Aktenzeichen
PCT/EP 03/10978

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 2000139471 A	23-05-2000	KEINE	
US 2002106800 A1	08-08-2002	AU 9641501 A- CA 2423870 A1 EP 1322765 A1 WO 0226993 A1	08-04-2002 04-04-2002 02-07-2003 04-04-2002
US 5698418 A	16-12-1997	US 5622845 A AT 152176 T AU 3058489 A DE 68927997 D1 DE 68927997 T2 DK 181790 A EP 0401254 A1 EP 0737752 A2 JP 2879063 B2 JP 3502758 T WO 8907651 A2	22-04-1997 15-05-1997 06-09-1989 28-05-1997 11-09-1997 30-07-1990 12-12-1990 16-10-1996 05-04-1999 27-06-1991 24-08-1989